Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg (Lahn)
Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer

Die anatomisch-histologischen Veränderungen der Nebennieren bei infantilen, geschlechtsreifen weiblichen weissen Mäusen und weiblichen weissen Mäusen nach der Geschlechtsreife nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenhormon

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität
zu Marburg

vorgelegt von
Max Weber
aus Niederschelden a. d. Sieg

MARBURG 1938

BUCHDRUCKEREI JOH. HAMEL, MARBURG a. d. LAHN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 10. Juni 1937.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. med. H. O. Neumann
Korreferent: Geh. Rat. Prof. Dr. med. E. Kehrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555610_0075

Inhalt

A. Theoretischer Teil.

1. Einleitung.
2. Nebennieren bei Anencephalie, Akromegalie, Simmonds'scher Krankheit, Hypophysenadenom und Dystrophia pigmentosa.
3. Hypophysektomie.
4. Verhalten der Nebennieren nach Hypophysektomie.
5. Veränderungen der Nebennieren nach Hypophysenvorderlappenhormongaben.
   a) Hypophysektomierte Tiere.
   b) Normale Tiere.
   c) Weiße Mäuse.
6. Wirkung des Vorderlappenhormons auf den Adrenalingehalt der Nebennieren.
7. Weitere Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennieren und umgekehrt.

B. Experimenteller Teil.

1. Nebennierenveränderungen nach Praehormon und Antexleo.
   a) Infantile weibliche weiße Mäuse.
   b) Geschlechtsreife weibliche weiße Mäuse.
   c) Weibliche weiße Mäuse nach der Geschlechtsreife.
2. Ovarien und Uterus der mit Praehormon und Antexleo behandelten Mäuse.
3. Zusammenfassung der Versuche.

C. Literaturverzeichnis.

A) Theoretischer Teil.

1. Einleitung.

In den letzten Jahren ist unsere Kenntnis der Drüsen mit innerer Sekretion und ihren Beziehungen untereinander durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten wesentlich gefördert worden. Epochemachend auf diesem Gebiet waren die Arbeiten von Aschheim und Zondek, die die Abhängigkeit der beiden endokrinen Organe Hypophyse-Ovarium bewiesen. In diesem Zusammenhange lag es nahe, die übergeordnete Bedeutung der Hypophyse, besonders des Vorderlappens, auch auf die Nebenniere zu untersuchen.

2. Nebennieren bei Anencephalie, Akromegalie, Simmonds'scher Krankheit, Hypophysenadenom und Dystrophia pigmentosa.

Schon länger sind funktionelle Zusammenhänge dieser beiden endokrinen Organe — Hypophyse - Nebenniere — durch eine Reihe klinisch-pathologischer Erfahrungstatsachen bekannt, gehen doch Hemi- und Anencephalie fast gesetzmäßig mit Nebennierenhypoplasie einher. Während Zander (1890), Meyer (1912), Landau (1915) und Thomas (1923) das Fehlen des vorderen Hirnabschnittes für die Atrophie der Nebennieren verantwortlich machten, suchte Kohn (1925) die Ursache in einer hormonalen Störung, zumal bei Gehirnmißbildungen die endokrinen Organe, vor allem die Hypophyse, stark in Mitleidenschaft gezogen sind. Dabei stützte er sich auf die Untersuchungen an 11 Anencephalen, wo zwar überall eine Hypophyse vorhanden, diese aber nie vollkommen oder normal ausgebildet war. Diese Kohn'sche Auffassung wurde durch spätere Untersuchungen bestätigt. In einem Fall von angeborener Wassersucht stellten Kraus und Kuratko (1923) eine Entwicklungsstörung der Hypophyse fest; hier waren neben anderen Organen die Nebennieren auffallend klein. Jedlicka (1929) fand in 56 Fällen von Anencephalie oft Störungen der Hypophyse und stark hypoplastische Nebennieren. Dasselbe beobachtete Macchiarulo (1930).

Von dieser Unterentwicklung der Nebennieren ist nach Armour und Elliot (1890), Kern (1911), Veit (1912) und Moehlig (1930) wohl ausnahmslos die Rinde betroffen, während die Marksubstanz gut, ja sogar hyperplastisch vorgefunden wird. Zu demselben Ergebnis kommt Kratsch (1928), der an 17 anencephalen Foeten makro- und mikroskopische Nebennierenbefunde erhebt. Hier waren übereinstimmend die Nebennieren verkleinert, die Rinde war hypoplastisch, hauptsächlich in ihrem Reticularis- und Fasciculataanteil, das Mark jedoch gut entwickelt.

Auch die Befunde bei Akromegalie, Simmonds'scher Krankheit, Hypophysenadenom und Dystrophia pigmentosa weisen auf Korrelationen dieser Organe hin. Bei Akromegalie sind die Nebennieren meist hyperplastisch und sollen Zeichen einer Überfunktion im klinischen Bild in Erscheinung treten lassen (Bauer [1933], Cushing, Berblinger, Kraus und Fischler).

H. O. Neumann (1935) schließt nicht aus, daß diese Nebennierenveränderungen durch die stets mit Akromegalie verbundene Vermehrung der Eosinophilen in der Hypophyse hervorgerufen werden. Leschke (1933) nimmt nur dann bei Akromegalie eine verstärkte Tätigkeit der Nebennieren an, wenn Virilismus zutage tritt. Auf gesteigerter Rindentätigkeit kann nach H. O. Neumann (1935) die öfters bei schwangeren Frauen auftretende, manchmal virile Behaarung beruhen.

Das bei Nebennierenrindentumoren entstehende Bild des Interrenalismus kann nach Cushing mit basophilen Adenomen der Hypophyse einhergehen. Dies wird belegt durch 9 daraufhin von ihm untersuchte obduzierte Fälle mit basophilem Hypophysenadenom, wo achtmal eine Hyperplasie der Nebennieren vorlag. Cushing hält sogar die Hyperplasie der Nebennieren für eine sekundäre Folge des primären Hypophysentumors.

Hochenegg (1908) und Exner (1910) gelang es denn auch durch Hypophysentumorexstirpation sowohl die akromegalischen als auch die durch gesteigerte Nebennierenrindenfunktion bedingte abnorm starke Behaarung zum Schwinden zu bringen. Letzteres beweist die Abhängigkeit der Nebennierenrinden von der Adenohypophyse. Bei einer 42jährigen Frau mit basophilem Adenom fand Bergstrand (1935) vergrößerte Nebennieren und Hirsutismus vor. Den von Cushing beschriebenen, auf das Adenom der Hypophyse bezogenen Symptomenkomplex legt Jamin (1934) als „hypophysäre" Plethora dar. Er nimmt ebenfalls die Ursache in einer adenomatösen Vermehrung der baso-

philen Hypophysenelemente an, die sich u. a. an den Nebennieren kundtut. Ferner haben nach Kraus (1928) über die Hälfte der Menschen mit vermehrten Basophilen im Vorderlappen stark vergrößerte, lipoidreiche Nebennieren.

Hierzu bildet das Gegenstück die Simmonds'sche hypophysäre Kachexie, die mit einer hochgradigen Atrophie der Nebennieren einhergeht.

Bei Dystrophia pigmentosa soll bei verminderter Hypophysentätigkeit die Nebennierenfunktion stark herabgesetzt sein (Parkes, Weber, Galant).

Erwähnt sei hier noch, daß Nebennierenzwergwuchs dem Bilde hypophysärer Wachstumsstörung wesensgleich ist. Bei diesen gleichartigen Erscheinungen ist nach der Meinung von Lucke (1935) ein analoger, krankhafter Prozeß dahingehend anzunehmen, daß bei Vorderlappeninsuffizienz das übergeordnete Organ ausfällt.

Korrelative Änderungen wies Kraus (1927) bei Menschen mit zerstörten, stark hypoplastischen oder atrophischen Nebennieren, hauptsächlich bei Addison'scher Krankheit, nach. In der Mehrzahl der Fälle war eine ausgesprochene Verminderung der basophilen Zellen in der Hypophyse erkennbar. Welches Organ hier primär degenerierte, ist noch nicht entschieden.

Dieser Feststellung von Kraus zufolge kann auch bei der Addison'schen Krankheit die Mitbeteiligung der Hypophyse eine Rolle spielen, zumal bei Tieren durch künstliche Verletzung der Nebennieren ein auch nur annähernd ähnlicher Symptomenkomplex nicht hervorzurufen ist, andererseits auch bei vorher ganz gesunden Personen vollständiger Mangel der Nebennieren gefunden worden sein soll (v. Kahlden [1896]).

3. Hypophysektomie.

Diese durch Pathologie und am Krankenbett gewonnenen Erfahrungen ließen Zusammenhänge beider Organsysteme erkennen. Zwangsläufig führte der Weg zur Erweiterung und Vertiefung dieser Kenntnisse zum Tierexperiment. Durch Exstirpation wurde ein Organ künstlich ausgeschaltet. Die sich danach hieraus ergebenden Ausfallserscheinungen und histologischen Veränderungen an dem in Beziehung stehenden Organ gestatteten dann wertvolle und vielsagende Rückschlüsse über Wesen und Wirkung des weggefallenen Organs bei normalen Verhältnissen. Zu diesen Versuchen gehört die Hypophysektomie.

Im Vergleich zu anderen ist dieser operative Eingriff wegen der anatomischen Lage des Organs mit bedeutenden technischen Schwierigkeiten verbunden. Hierauf beruhen auch zum Teil die widerspruchsvollen Untersuchungsergebnisse. Da es den Experimentatoren in früherer Zeit unmöglich war, ihre Tiere am Leben zu erhalten, zeitigten ihre Versuche die Feststellung, daß die Hypophyse ein unbedingt lebenswichtiges Organ sei. Als dann aber die Hypophyse immer mehr an wissenschaftlichem Interesse gewann, und damit gleichzeitig eine notwendige Vervollkommnung von Methodik und Technik einherging, traten Zweifel an der Lebensnotwendigkeit dieser Inkretdrüse auf. Es zeigte sich, daß nicht die Entfernung der Hypophyse selbst den Tod der Versuchstiere herbeiführte, sondern indirekt die Atrophie anderer Organe, besonders der Nebennieren, oder die Schwere des Eingriffs überhaupt und die bei der schweren Zugänglichkeit und Kleinheit des Hirnanhangs gesetzten Nebenverletzungen.

Im Laufe der Jahre haben sich die Methoden der Hypophysenentfernung gewaltig gehäuft, stellen aber im wesentlichen nur Abänderungen der gebräuchlichsten vier Methoden, der temporalen, der buccalen, der orbitalen und der pharyngealen dar. Eine fünfte Methode, die Hypophyse durch Einwirkung von Röntgenstrahlen unwirksam zu machen (Schenk, Podljaschuk, del Burno, Mahnert, Spinelli, Clemente und Migliavacca [1934]), hat wegen der Unsicherheit derartiger Strahlungswirkungen wenig Anwendung gefunden. Welcher Methode man den Vorzug gibt, richtet sich nach Versuchstier und Versuchsziel. Zweck aller Methoden ist, unter größter Schonung des Experimentiermaterials die Hypophyse dem Auge des Operateurs sichtbar zu machen. Die neueren Verfahren gewähren neben sicherem Entfernen der Hypophyse bis zum Stiele Teilexstirpationen, ohne daß irgendwelche Läsionen der Nachbargebiete entstehen. Dies ermöglicht, die hormonalen Wirkungen der einzelnen Drüsenlappen genau zu studieren, mit dem Ergebnis, daß die meisten Ausfallserscheinungen, die nach Hypophysenexstirpation auftreten, auf Störungen der Vorderlappenfunktion zurückzuführen sind (Laquer [1934]).

4. Verhalten der Nebennieren nach Hypophysektomie.

Mit der Zerstörung der Hypophyse geht eine weitgehende Atrophie der Nebennieren einher, die hauptsächlich die Rinde betrifft; letztere kann nach Holmquist (1934) sogar ganz verschwinden. An hypophysenlosen Hunden stellten Ascoli und

Legnani (1912), Archangelskij (1927) und Anselmino (1931) Verschmelzung der beiden inneren Nebennierenrindenzonen zu einer einzigen mit vergrößerten lipoidgefüllten Zellen fest. Zu anderen Ergebnissen kommen Aschner, der bei normal großer Nebenniere eine deutliche Verdickung der Rinde auf Kosten des Marks beobachtet, Houssay und Sammartino (1933), wo Hypophysektomie beim Hunde Hypertrophie der Glomerulosa bei Atrophie der anderen Rindenschichten hervorruft, und Rusconi (1934), der gar keine Strukturveränderungen wahrnimmt.

Smith (1920) weist nach, daß die Exstirpation der Hypophyse, und zwar speziell des Vorderlappens, bei Kaulquappen und Ratten zu einer hochgradigen Atrophie der Nebennieren Anlaß gibt, wovon in erster Linie die Rinde und hier wieder die Zona fasciculata betroffen wird. Ferner zeigen die Zellen aller Zonen eine deutliche Verminderung des Cytoplasmas, und die Zellen liegen dichter als normal. Zu denselben Ergebnissen bei der Ratte kommen Pencharz, Selye, Collip, Evans und Mitarbeiter (1933), Koyama, Walsh, Cuyler und Mc. Cullagh (1935) und Graeser. Gleichzeitig findet Smith, daß keine Ausfallserscheinungen der Nebennieren auftreten, wenn mehr als 30% der Hypophyse erhalten sind. Bei 10—30% der Hypophysengröße sind die Ausfallserscheinungen umso stärker, je kleiner der Hypophysenrest ist. Tiere mit nur 10% Hypophysenbleibsel weisen geringere Ausfallserscheinungen auf als totalexstirpierte. Die in neuerer Zeit von Großer und Wehefritz (1934) angestellten Versuche mit hypophysektomierten Ratten haben gegenüber den Kontrollen stark vergrößerte Nebennierenrinden ergeben: Fasciculata und Reticularis sind besonders betroffen, während die Glomerulosa unbeteiligt bleibt. Überhaupt fehlt der Rinde die regelmäßige Anordnung, Zellen und Kerne sind verkleinert. Anselmino, Herold und Hoffmanns (1934) hypophysenlos gemachte Ratten zeigten regelmäßig kleinere Nebennierengewichte, die im Mittel 21 mg statt 50—75 mg betragen. Die Atrophie erfaßt die Zona fasciculata, die bis auf ein Achtel, stellenweise sogar ganz schwindet, und die Zona reticularis, die nur noch ein Drittel oder die Hälfte ausmacht. Dagegen ist die Glomerulosa nicht verschmälert, im Gegenteil an verschiedenen Stellen sogar zellreicher geworden. Der Lipoidgehalt der Rinde ist verringert, die geschrumpften Zellen lassen Kernpyknosen und Degenerationen erkennen.

Bei hypophysenlosen Kaninchen stellte Ikeda (1932) eine ausgesprochene Verkleinerung der Rinde fest und White (1933)

noch dazu eine fettige Degeneration der Zona reticularis. Atrophie der Nebennieren zeigten auch Saitos (1935) Kaninchen, aber keine Strukturveränderungen.

Entgegen den meisten Beobachtungen erfuhren Meerschweinchen mit durch Röntgenstrahlen unwirksam gemachter Hypophyse bei Migliavacca (1934) eine merklich stärkere Entwicklung der Nebennierenrinde, besonders der Zona reticularis und fasciculata. Der Lipoidgehalt war deutlich vermehrt. Vielleicht wurde hier die Hypophyse nicht zerstört, sondern eher zu vermehrter Tätigkeit angeregt.

Diesen zahlreichen Befunden über die Nebennierenrinde stehen nur wenige über das Mark gegenüber. Außer Cushing, der das Mark hypophysektomierter Tiere hyperplastisch antraf, berichten noch Großer und Wehefritz (1934) über Markveränderungen. Diesen zufolge schienen wohl in einzelnen Fällen die Zellen etwas dichter als normal zu stehen, sichtbare morphologische Abweichungen, sowie Hyperplasie des Markes bestanden jedoch nicht.

5. Veränderungen der Nebennieren nach Hypophysenvorderlappenhormongaben.

a) Hypophysektomierte Tiere.

Ein neuer Abschnitt in der Inkretforschung hob an mit der Anwendung und Prüfung von Transplantaten, Organpreßsäften und ähnlich wirkenden Extrakten, die den Tieren unter die Haut oder in den Körper gegeben wurden. Bei der Hypophyse begann die Erforschung der Wirkung ihrer Extrakte auf die Nebennieren zunächst an hypophysenlosen Tieren. Hierher gehören auch die Versuche mit Gravidenurin und -Serum, die reichlich Hypophysenvorderlappenhormone enthalten und zur Herstellung von Präparaten weitgehende Verwendung finden.

An Ratten konnte Smith (1927) beweisen, daß durch Hypophysenextrakte eine Atrophie der Nebennieren, welche nach Hypophysektomie auftritt, vermieden, und daß schon eingetretene Atrophie durch Extraktdarreichung bis zu fast normalen Verhältnissen wiederhergestellt werden kann. Mit Aussetzen der Behandlung trat wieder Atrophie ein. Tägliche Fütterungen der operierten Tiere mit frischen Hypophysenvorderlappen vom Rind hoben jedoch nicht die Ausfallserscheinungen. Offenbar wird die Vorderlappensubstanz im Magen-Darm-Trakt geschädigt. Diese Versuchsergebnisse konnten später von Collip, Anderson und Thompson (1933) bekräftigt werden. Evans, Meyer

und Simpson (1933) vermochten durch Hormonfraktionen aus der Hypophyse, die das Evans'sche Wachstumshormon enthielten, die bei hypophysektomierten Ratten auftretende Atrophie der Nebennieren hintan zu halten. Neben Gewichtszunahme traten typische histologische Veränderungen in der Zona fasciculata auf, wie Vermehrung des Cytoplasmas und Wiedererscheinen von Lipoidgranula. Dagegen konnte durch Injektion von keimdrüsenförderndem Hormon — analog den Ergebnissen von Walsh, Cuyler und Mc. Cullagh (1935) mit aus Harn dargestelltem männlichen Sexualhormon — keine Regeneration der atrophischen Nebennieren erzielt werden.

Auch für den Hund bestätigen Evans und Mitarbeiter (1933), sowie Houssay und Mitarbeiter (1933), daß Zufuhr von Vorderlappenextrakten die durch Hypophysektomie eingetretene Atrophie wieder ausgleicht.

b) Normale Tiere.

Ein natürlicher Schritt war hiernach die Erforschung der Wirkung von Hypophysenvorderlappenzufuhr auf die Nebennieren normaler Tiere. So konnten Putnam und Mitarbeiter (1932), Benedict, Tracy und Teel an Bulldoggen durch das amerikanische Hypophysenvorderlappenpräparat „Tethelin" eine echte Akromegalie zugleich mit Adenomen der Nebennieren hervorrufen. Onishi (1932) verfütterte Vorderlappensubstanz an junge Ratten und stellte entgegen den vorher genannten, an hypophysektomierten Ratten ergebnislos verlaufenen Fütterungsversuchen von Smith und Collip, Anderson und Thompson Gewichtszunahme der Nebennieren fest. Thompson und Troppoli erzeugten mit Prolan bei normalen Ratten eine ausgesprochene Hyperplasie der Nebennierenrinde. Mit Hypophysenvorderlappensubstanz steigerten Leiby (1933), Oehme, Paal und Kleine (1933) das Gewicht der Rattennebennieren. Emery (1934) verfolgte bei infantilen Ratten durch Stichproben systematisch die Wirkung von Hypophysenvorderlappenimplantaten und erhielt bei 25 Tage alten Weibchen eine geringe Gewichtszunahme der Nebennieren. Zusammen mit Atwell injizierte Emery (1934) Ratten einen Extrakt der gesamten Hypophyse. Danach wurde eine zwischen 20—150% liegende Gewichtserhöhung der Nebennieren gefunden, die lediglich durch die Rinde bedingt war. Wachstumshormon brachte gleichartige aber weniger starke Resultate. Bei weißen Ratten erzielten Jores und Beck (1934) mit Melanophorenhormon — dessen Hauptbildungsstätte ersterer mit Glogner in den Hypo-

physenvorderlappen legt — ebenfalls eine vergrößerte Nebennierenrinde mit besonderer Beteiligung der Zona fasciculata. Auf geringe Veränderungen derselben Zone weist auch Mizuno (1935) hin.

Bei Kaninchen bekam Hoffstätter (1920) durch Pituitrininjektionen eine erhebliche Hyperplasie der Nebennieren. Dasselbe beobachteten Jores und Beck (1934) bei den gleichen Versuchstieren mit Melanophorenhormon. Durchschnittlich waren die Nebennieren 30% schwerer, drängten sich schon bei Eröffnung der Bauchhöhle deutlich vor und fielen durch ihre rötliche Färbung auf. Nach histologischen Schnitten gefertigte und gewogene Papierschnitte zeigten, daß Rindenhypertrophie die Vergrößerung des Organs bedingt. Esiaschwili (1935) erzielte mit Gravidan, Prolan und Novoovarokrin starke Hypertrophie und Hyperaemie der Rindensubstanz, an der vorwiegend die Zona fasciculata, weniger die Zona reticularis und am wenigsten die Zona glomerulosa beteiligt war. Letztgenannte Zone enthielt manchmal schwammartig strukturierte Zellen, sonst ließ aber keine Rindenzone irgendwelche Strukturveränderungen in ihren Zellen erkennen. Das Protoplasma erschien entweder gleichmäßig oder körnig, die meist zentral gelegenen Kerne waren gut gefärbt. In der Rinde fanden sich reichlich Lipoide, die von der Fasciculata über die Reticularis zur Glomerulosa mehr und mehr an Menge abnahmen. Ähnlich war die Verteilung der anisotropen Lipoide. Die Marksubstanz war gegenüber den Kontrollen unterentwickelt.

Um die Inkrete der Keimdrüsen auszuschalten, experimentierte Lucarelli (1933) mit Meerschweinchen, deren Samenleiter unterbunden waren. In der Tat wurden keine Nebennierenveränderungen konstatiert, weshalb dieser die Stimulierung der Nebennieren auf die Keimdrüsen bezieht. Loeser (1933) erhielt, ebenso später Holmquist (1934), nach Injektion von thyreotroper Substanz bei Meerschweinchen eine Vergrößerung der Nebennieren, beruhend auf Hypertrophie der Rinde.

Diese Zunahme, die das Doppelte des Durchschnittsgewichts erreichen kann, wurde, auch von Barr, indirekt über die Schilddrüse angenommen. Als dann aber bei thyreoidektomierten Tieren ebenfalls Vergrößerung der Nebennieren auftrat, war der Beweis für die direkte Wirkung der thyreotropen Hypophysenvorderlappensubstanz auf die Nebennieren erbracht. Für den direkten Zusammenhang spricht auch die Angabe Cushings, der zufolge beim basophilen Adenom die Schilddrüse klein und unterfunktionierend sein soll.

Untersuchungen Schmeckebiers (1935) — nach der Methode, wie sie Gray und Loeb für die Schilddrüse angegeben haben — über den mitotischen Effekt von saurem Hypophysenvorderlappenextrakt und implantierten Hypophysenvorderlappen auf die Nebennieren des Meerschweinchens ergaben eine deutlich vermehrte Mitosenzahl gegenüber unbehandelten Tieren, wo bei Männchen und Weibchen zu gleichen Zeitpunkten eine recht gleichmäßige Mitosenzahl vorhanden ist. Jedoch kehrte die Mitosenzahl nach längerer Behandlung, vielleicht durch eingetretene Unempfindlichkeit, wieder zur Norm zurück. Die Wirkung verschiedener aus Schwangerenharn dargestellter Hypophysenvorderlappenpräparate auf die Nebennieren des Meerschweinchens untersuchte Schenk (1934). Nach 7 tägiger Behandlung mit 100 M. E. Prolan traten Vakuolen auf, die gleich unter der Glomerulosa begannen und bis gegen die Mitte der Zona fasciculata reichten. Einige oberflächliche lipoidhaltige Zellen der Fasciculata waren ungewöhnlich groß. Dieselben Veränderungen wurden nach gleichlanger Behandlung mit denselben Dosen Prähormon erzielt. 27 Tage dauernde Verabfolgung von Pregnyl erzeugte in der Zona fasciculata Fettvakuolen in derart großer Zahl, daß sie einer einzigen Schicht glichen. Präpitan wirkte schwächer, Schwangerenserum ließ kaum merkliche Einwirkung erkennen. All diese Veränderungen, die auch bei graviden Meerschweinchen gesehen wurden, deutet Schenk auf eine erhöhte Sekretion.

c) Weiße Mäuse.

Nicht allzu zahlreich sind die Untersuchungen an der weißen Maus. Zu Versuchszwecken benutzte man früher größere Tiere, wie Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte. Erst durch die Aschheim-Zondek-Reaktion, wobei ja infantile weibliche weiße Mäuse Verwendung finden, rückte die weiße Maus in die Reihe der Versuchstiere und erwies sich als brauchbares Versuchs- und Testobjekt.

Konstitutionell zwergwüchsige Mäuse besitzen auch unterentwickelte Nebennieren. Bei normalem Mark ist die Rinde sehr dünn, die einzelnen Zonen sind garnicht oder nur mangelhaft in der charakteristischen Weise entwickelt. Solch hypoplastische Nebennieren brachten Smith und Mc. Dowell durch tägliche Implantation von Hypophysenvorderlappen wieder zur Norm. Madruzza behandelte 6—8 Gramm schwere, unreife weibliche Mäuse mit Schwangerenurin, wie bei der Aschheim-Zondek-Reaktion, und prüfte dann das Verhalten der Nebennieren. Diese zeigten eine verdickte Kapsel, Vermehrung der Lipoide in der Rindenschicht und deutliche Vermehrung einer

besonderen Zellart (cellule spongiocitarie), die auf eine erhöhte sezernierende Aktivität hindeuten sollen. Prolangaben schufen keine der vorher angeführten Veränderungen, sodaß die Wirkung des Urins nicht auf die darin enthaltenen Vorderlappenhormone, sondern auf Inkrete des Ovariums bezogen wird. Hiergegen hält Lopez die experimentell erzeugten Nebennierenveränderungen durch Hypophysenvorderlappenhormone verursacht.

Auch die Nebennierenveränderungen während Pubertät, Brunst und Schwangerschaft sollen damit zusammenhängen. Nach zahlreichen Angaben erfährt die Nebenniere während der Schwangerschaft eine Vergrößerung. Nürnberger (1932) nahm während der Schwangerschaft einen Schwund der X-Zone wahr, den er auf die Vorderlappenhormone zurückführt, weil nur Tieren mit positiver Schwangerschaftsreaktion diese Zone fehlte. Seine daraufhin angestellten Versuche brachten jedoch keinen klaren Beweis, denn von 74 Tieren mit der Hypophysenvorderlappenreaktion II und III zeigten nur 47 keine X-Zone, bei den restlichen 27 war sie vorhanden. Ebenfalls war bei 12 infantilen Mäusen, denen verschiedene Prolanmengen subcutan gegeben waren, nur bei zweien keine X-Zone festzustellen, eines davon war noch ein Männchen. Die übrigen 10 zeigten eine gut entwickelte X-Zone. Infantilen und geschlechtsreifen weisen Mäusen injizierte Lopez (1934) verschiedene Dosen von Prolan-A zu verschiedenen Zeiten und fand Hypertrophie der Nebennierenrinde, vor allem der Zona reticularis und des daran grenzenden Teils der Glomerulosa. Mitotische und amitotische Zellvermehrungsvorgänge scheinen Lopez die Rindenhypertrophie, die beim Weibchen stärker ist als beim Männchen, hervorzurufen; diese wird als Ausdruck gesteigerter Funktion angesehen. Miteinher gehen vascularische und degenerative Prozesse. Letztere äußern sich in Vakuolisierung der Protoplasmen, an etwas gelblicher Pigmentierung öfters kenntlich und sind bei älteren Tieren häufiger und ausgesprochener als bei jüngeren. Auf Altersunterschiede weist auch Migliavacca hin. Kukita (1931) berichtet von engen Beziehungen, die zwischen Hypophysenvorderlappen und Reticularis bestehen sollen. Von vielen Seiten wird überhaupt angenommen, daß die inneren Schichten eines Organs die Hormonproduzenten sind, während den äußeren Schichten nur die Regeneration der in den anderen Schichten zugrunde gegangenen Zellen obliegen soll. Durch Injektion von Schwangerenharn erhielt Inohara (1935) eine Umwandlung der X-Zonenzellen in Fasciculatazellen. Die X-Zone verlor ihre eigentliche Gestalt, Zelle samt Kern nahmen an Volumen zu. Es erfolgte Verfeinerung und Verdichtung der Binnen-

netzfäden, Einschluß von Neutralfett und Vermehrung der Lipoide. Niemals verwandelten sich die X-Zonenzellen in Markzellen. Die X-Zone war nach 72 Stunden nicht mehr zu erkennen. Mit Eintritt der Geschlechtsreife schwindet bei infantilen männlichen Mäusen die X-Zone. Das gleiche bewirkte injizierter Schwangerenharn, und zwar in 100% der Fälle. Harn Nichtgravider war dagegen wirkungslos.

Die vorher genannten Befunde lassen keinen eindeutigen Schluß zu über das Verhalten der Hypophysenvorderlappeninkrete auf die Nebennieren. Neben dem Zufall werden die z. T. sich widersprechenden Ergebnisse, wie Brauer (1929) annimmt, oft auf Fehler bei der Untersuchung zurückzuführen sein, da die zu untersuchenden Objekte und Veränderungen meist nur klein und gering sind. Ein anderer Teil der Verschiedenheiten im Schrifttum wird auf Technik, Rasse, Alter, Geschlecht, Ort der Herkunft, Haltung und Jahreszeit des verwandten Tiermaterials beruhen. Die Mehrzahl der Arbeiten läßt aber im Extrakt der Gesamthypophyse sowie in den einzelnen Fraktionen einen teils mehr, teils weniger stimulierenden Faktor vermuten, der in der Literatur interrenotrop, adrenalotropisch, adrenotrop oder kortikotrop bezeichnet wird.

Durch raffinierte chemische Verfahren zerlegte man die schon spezifisch wirkenden Hormone in noch kleinere Komponenten, und so gelang es denn Anselmino, Hoffmann und Herold (1934), eine speziell die Nebennierenrinde anregende Substanz, frei von allen anderen Vorderlappeninkreten, darzustellen, die sie „kortikotropes Hormon" nannten. Sein Vorhandensein bestätigt die von Bergmann'sche Klinik (1935), Berlin. Als Test dieses isoliert dargestellten Stoffes wird die Nebenniere der geschlechtsreifen männlichen weißen Maus vorgeschlagen, weil diese durch das Fehlen der Zona reticularis und der scharfen Abgrenzung der Fasciculata gegen das Mark besonders geeignet sein soll. Nach Anselmino, Herold und Hoffmann zeigen die mit diesem Hormon behandelten Tiere eine deutliche Hyperplasie der Rinde. Hieran hat die Zona fasciculata den Hauptanteil. Sie wird fast nochmal so breit, hyperämisch und mitosenreicher. Die zelldichte Zona glomerulosa trägt ebenfalls zur Verbreiterung bei. In beiden Zonen ist der Lipoidgehalt deutlich vermehrt. Infantile weibliche Mäuse bieten dasselbe Bild, die hier vorhandene Zona reticularis bleibt unbeeinflußt.

In gleicher Weise reagieren die Nebennieren von Ratten und jungen Meerschweinchen auf das kortikotrope Hormon. Auch hier sind Zona glomerulosa und besonders die Zona fasciculata stark

beeinflußt und hypertrophisch, während die Reticularis keine wesentlichen Änderungen erfährt.

In der Schwangerschaft und bei gewissen hypophysären Störungen soll nach Annahme von Anselmino, Hoffmann und Herold eine Mehrbildung dieses Hormons statthaben, fanden sie doch im Blut Schwangerer und eines Falles von Hypophysentumor mit Interrenalsymptomen gesteigerten Gehalt an kortikotropem Hormon. „Wie oft die Behaarung alter Frauen auf einer primären Hyperinkretion des kortikotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens oder auf einer selbständigen Überfunktion der Nebennierenrinden beruht, weiß man noch nicht. Die häufige Kombination von Hypertrichosis mit akromegaloiden Erscheinungen weist zum mindesten in diesen Fällen auf die erstere Entstehungsursache hin" (E. Kehrer, 1937). Ebenso soll den von anderen mit Hypophysenvorderlappenpräparaten erzielten Nebennierenveränderungen die Beteiligung dieses Hormons zu Grunde liegen.

Noch geringer als nach Hypophysektomie sind die Berichte über Nebennierenmarkveränderungen nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenhormon. Danach scheint das Mark vom Hypophysenvorderlappen weniger abhängig zu sein als die Rinde. Trendelenburg läßt die Frage einer Beziehung zwischen Vorderlappen und Nebennierenmark offen. Vor Esiaschwili (1935), der nach Hormongaben eine unterentwickelte Marksubstanz feststellte, nahmen noch Anselmino Herold und Hoffmann (1934) Markveränderungen wahr. Schon bei ihren Untersuchungen über das kortikotrope Hormon traten mehrmals Unterschiede zwischen dem Mark behandelter und unbehandelter Tiere zutage. So wollen sie tatsächlich durch Ultrafiltration vom kortikotropen Hormon noch eine Substanz getrennt haben, die bei Ratten und Mäusen die Chromierbarkeit des Marks verringert und Vakuolisierung hervorruft. Kaninchen und Hund erfuhren einen mehrstündigen Blutzuckeranstieg, den sie einer Mehrbildung von Adrenalin zuschreiben.

Durch die häufigeren Rindenbefunde neigen einige Autoren zu der Ansicht, daß der Rinde eine wichtigere Rolle im Hormonhaushalt des Organismus zufällt als dem adrenalinproduzierenden Mark. Den Beweis hierfür brachten neuerdings Swingle und Pfiffner. Nebennierenlose und damit dem Tod verfallene Tiere vermochten sie mit den von ihnen hergestellten und nach ihnen benannten Nebennierenrindenextrakten beliebig lange am Leben zu halten.

6. Wirkung des Vorderlappenhormons auf den Adrenalingehalt der Nebennieren.

Einige Untersuchungen über den Adrenalingehalt der Nebennieren seien hier erwähnt, weil Vincent und Thompson die Rinde für die Bildungsstätte einer Vorstufe des Adrenalins halten. Ott und Scott stellten nach Hypophysektomie erhöhte Adrenalinkonzentration fest. Nach Tokumitsu wirkt das Vorderlappenhormon fördernd auf die Adrenalinsekretion. Holmquist (1934) fand nach Verabreichung von Intermedin und thyreotroper Substanz des Hypophysenvorderlappens stark erhöhtes Gewicht der Nebennieren, der Adrenalingehalt war jedoch unbeeinflußt. Jores und Beck (1934) dagegen erzielten mit Melanophorenhormon neben Hypertrophie der Rinde eine Zunahme des Adrenalins. Keine Mehrbildung nehmen Bayer und Börner an. Sie führen die erhöhte Adrenalinkonzentration auf Verlangsamung des Blutkreislaufes zurück.

7. Weitere Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennieren und umgekehrt.

Noch andere Versuche und Beobachtungen lassen Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennieren und umgekehrt erkennen. Kraus (1928) berichtet von Verminderung der Basophilzellen bei Nebennierenausfall wie umgekehrt von Vermehrung bei großen lipoidreichen Nebennieren, Danno von Vermehrung der Hauptzellen im Vorderlappen nach Nebennierenimplantation und Nishimura (1930) von vermehrter Eosinenzahl nach Verfütterung von Nebennierensubstraten. Atwell (1933) stimulierte bei hypophysektomierten Kaulquappen durch Injektion wirksamen Nebennierenrindenextraktes die Ovarien. Beim Adenom der Nebennieren findet man Pubertas praecox. Genau dieselben Bilder lassen sich mit Vorderlappenhormonen experimentell erzeugen. Nebennierenentfernung bewirkt bei Weibchen Brunsthemmung, die sich mit Nebennierenextrakten wieder beheben läßt. Die gleiche Wirkung erzielten Corey und Britton (1934) und Winter (1934) öfters mit Hypophysenvorderlappenhormonen. Martin (1933) führt die Störungen im Brunstablauf nicht auf eine direkte Wirkung der Nebennierenentfernung, sondern auf eine über die Hypophyse gehende Wirkung zurück. Wachstums- und Entwicklungshemmungen wie bei der hypophysären Kachexie beobachtete Lucke (1935) nach Entfernung einer und nach Entnervung der anderen Nebenniere; hiernach schließt Lück auf eine übergeordnete Stellung des Hypo-

physenvorderlappens über die Nebenniere. Lucke, Heydemann und Hahndel (1935) leiten aus ihren Versuchen über das kontrainsuläre Hormon ebenfalls eine Überordnung des Vorderlappens über die Nebennieren ab. Nach Kastration treten beim Kaninchen und bei der weißen Ratte sogenannte Kastrationszellen in den Nebennieren und der Hypophyse auf. Durch Prolan verhinderte Friedl (1934) die Kastrationsveränderungen der Nebennieren. Gleichsinnige Wirkungen des Prolans und Kortins, die einerseits in Vergrößerung des Uterus, andererseits in Veränderungen der Brustdrüsen bestehen sollen, beschreibt Winter (1935). Migliavacca (1935) fand die Rindenhormonwirkung ähnlich der des Prolans-B. Swingle und Pfiffner, Brownell und Lockwood weisen auf einen Stoff in der Nebennierenrinde hin, der für die Laktation unbedingt notwendig sein soll und mit dem Laktationshormon des Vorderlappens verglichen wird.

Diese Beobachtungen, die Korrelationen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennieren erkennen lassen, haben schon ihre therapeutische Nutzanwendung gefunden. Einen typischen Fall von hypophysärer Kachexie konnte Kalk (1934) in keiner Weise mit Hypophysentransplantaten oder Vorderlappenpräparaten beeinflussen. Dagegen brachten Nebennierenextrakte eine auffallend schnelle und anhaltende Besserung. Über dieselben Behandlungserfolge mit Nebennierenextrakten bei hypophysärer Kachexie berichtet Bernhard (1934).

Heute gewinnen diese beiden Inkretorgane zusammen mit den Keimdrüsen durch die Erklärungsversuche des interrenalen Symptomenkomplexes erhöhtes Interesse. Hielt man früher die Nebennieren allein für die Ursache des Interrenalismus, so weist H. O. Neumann (1934) darauf hin, daß auch die Hypophyse mit in den Untersuchungskreis des genito-interrenalen Syndroms einzuschalten ist, da hierbei erhöhte Hypophysenvorderlappenhormonproduktion nachgewiesen worden ist.

B) Experimenteller Teil.

Von den einzeln und unter gleichen Lebensbedingungen gehaltenen Mäusen wogen die infantilen 7—9 g, die geschlechtsreifen und die nach der Geschlechtsreife 22—25 g. Erstere erhielten 10 Tage lang täglich 30 M. E., die beiden letztgenannten gleichlang täglich 60 M. E. Hormon unter die Rückenhaut gespritzt. Zur Kontrolle wurden die Tiere nach der Geschlechtsreife 3 Monate vor den Hormongaben mit einem Bock zusammengesetzt.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Die eine Nebenniere wurde in Formalin fixiert und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt, die andere in Wiesel'-Lösung fixiert und mit Alaun-Carmin gefärbt. Jedes Organ wurde vollkommen in 5 μ dicke Serienschnitte aufgeteilt und die jeweils größten planimetrisch ausgemessen. Ovarien und Uterus wurden gleichzeitig mit herausgenommen.

1. Nebennierenveränderungen nach Praehormon und Antexleo.

a) Infantile weibliche, weiße Mäuse.

Kontrollversuche.

Bei den Kontrolltieren setzt sich die kleinzellige Zona glomerulosa mit ihren großen, fast den ganzen Zelleib einnehmenden Kernen ziemlich scharf gegen die Zona fasciculata ab. Letztere, etwa sechs mal breiter als erstere, enthält größere, scharf abgegrenzte, säulenartig angeordnete Zellen mit kleineren Kernen und körnigem Cytoplasma. In der sich anschließenden Reticularis füllen die chromatinreichen Kerne beinahe völlig die kleineren Zellen aus. Unscharf zackig grenzt die Rinde an die stark chromierte Marksubstanz.

Versuche mit Praehormon.

Im Gegensatz zu den normalen zeigen die Nebennieren nach Behandlung mit dem aus Schwangerenurin gewonnenen Hypophysenvorderlappenpräparat Praehormon eine im ganzen verbreiterte und kompaktere Rindenschicht. Auffallend ist das fast vollkommene Schwinden der Zona glomerulosa. Ihre Zellen sind vergrößert und mit Vakuolen durchsetzt. So geht denn diese ursprüngliche Zona glomerulosa beinahe unmerklich in die Zona fasciculata über, in deren peripherem Teil ebenfalls große Vakuolen in den Zellen auftreten; die mittleren und zentralen Abschnitte dagegen enthalten mehr kompaktere Zellen mit wabenartigem Cytoplasma. Zur Marksubstanz hin schließt sich eine nur ganz schmale Zona reticularis an, die sogar an manchen Stellen vollkommen zu fehlen scheint.

Die Zellen der verbreiterten Marksubstanz haben starke Chromfärbung angenommen.

Versuche mit Antexleo.

Nach Verabreichung von Antexleo, das die gonadotropen Stoffe des Pferdeserums enthält, die ja, wie Hamburger feststellte, die gleichen biologischen Eigenschaften besitzen wie die

gonadotropen Wirkstoffe aus der Drüse selbst, sieht man eine viel größere Gleichförmigkeit der Rindensubstanz. Von der Dreischichtung ist so gut wie nichts mehr zu sehen. Die Zona glomerulosa ist bis auf einen schmalen Zellsaum verschwunden, die Reticularis, die sich sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den Praehormontieren unscharf zackig gegen die verbreiterte Marksubstanz absetzte, bildet nunmehr eine scharfe Begrenzung.

Beurteilung:

Es besteht trotz gleicher Dosierung nach Einheiten ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Handelspräparaten Praehormon und Antexleo. Die Veränderungen, die mit Praehormon hauptsächlich in der Verschmälerung der Zona glomerulosa und dem Auftreten von Vakuolen im Protoplasma der Zellen bestehen, sind zwar deutlich, doch nicht so in die Augen springend, wie die mit Antexleo erzielten. Zwar findet bei Praehormon auch eine Verbreiterung der Rindensubstanz statt, bei Antexleo aber ist die Dreischichtung völlig aufgehoben. Das Bild ähnelt der Nebenniere in der Schwangerschaft.

In der Marksubstanz sind histochemisch keine Veränderungen zu finden.

Messungen.

Planimetrische Messungen ergeben folgendes: Nach Praehormon ist die Rinde 2,34 mal, das Mark 3,04 mal größer als normal. Nach Antexleo ist die Rinde 3,17 mal, das Mark 5,25 mal größer als normal, im Vergleich zu Praehormon die Rinde 1,36 mal, das Mark 1,73 mal größer.

b) Geschlechtsreife weibliche weiße Mäuse.

Kontrollversuche.

Im normalen Bild besitzen die Zellen der deutlich dreischichtigen und breiten Zona glomerulosa intensiv gefärbte Kerne. Hier und da finden sich kleine nach der Zona fasciculata hin gerichtete Vakuolen. Die in Säulen angeordneten großen Fasciculatazellen sind stark mit Vakuolen durchsetzt. Unscharf hebt sich die merklich verbreiterte Zona reticularis gegen das Mark ab. Neben Zellverklumpungen und eingelagerten Rundzellen findet man strotzend gefüllte Kapillaren.

Die Markzellen sind intensiv chromiert.

Versuche mit Praehormon.

Nach Praehormongaben findet man eine auffällige Dreiteilung der Rinde. Die Zona glomerulosa setzt sich gut gegen die Fasciculata ab. An der Grenze dieser beiden Zonen enthalten die Zellen beiderseits große Vakuolen. Die Kerne, die vor allem in der Zona glomerulosa intensiv gefärbt sind, liegen infolge der Kleinheit der Zellen dichter aneinander. Während peripherwärts die in Säulen angeordneten Zellen der Zona fasciculata große Vakuolen aufweisen, sieht man in den mittleren und zentralen Abschnitten dieser Zone wabiges Protoplasma. Die Zona reticularis ist deutlich ausgeprägt, ist aber im ganzen schmäler als die Zona glomerulosa. Ihre Kapillaren sind strotzend gefüllt, hier und da lassen sich Zeichen des Zelluntergangs erkennen. Gegen die verbreiterte gut chromierte Marksubstanz setzt sie sich unscharf ab. Es handelt sich also um Bilder, wie man sie meist bei Tieren während des Oestrus sieht.

Versuche mit Antexleo.

Noch weitgehendere Veränderungen bewirkt Antexleo. Die Glomerulosa ist wohl noch gut erkennbar, doch enthalten die Zellen durchweg große Vakuolen. Auch in der breiten Zona fasciculata haben diese Vakuolen zugenommen, teilweise sind sie sogar in den Zellen der zentralen Abschnitte zu finden. Von einer Zona reticularis sind nur noch Reste vorhanden. Die zur intensiv chromierten Marksubstanz hin gelegene bindegewebige Kapsel enthält reichlich Rundzellen. Das gesamte Bild hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der Nebenniere etwa am Ende der Schwangerschaft.

Messungen.

Planimetrische Messungen zeigen, daß nach Praehormon die Rinde 2,44 mal, das Mark 2,04 mal größer als normal ist. Nach Antexleo ist die Rinde 3,36 mal, das Mark 2,08 mal größer als normal und die Rinde 1,38 mal, das Mark 1,02 mal größer als nach Praehormon.

c) Weibliche weiße Mäuse nach der Geschlechtsreife.

Kontrollversuche.

In der wesentlich verbreiterten Zona glomerulosa sind keine Mitosen zu erkennen. Die Zellen der stark verschmälerten Zona fasciculata sind oft von derart großen Vakuolen eingenommen,

daß die Kerne sichelförmig an die Wand gepreßt werden. Kaum sichtbar ist die Zona reticularis, doch wo sie besteht, sind Zeichen des Zelluntergan ges und Rundzelleninfiltrate vorhanden.

Versuche mit Praehormon.

Die Zona glomerulosa ist gut zu erkennen, ist aber nicht so breit wie sonst bei Tieren außerhalb der Geschlechtsreife. In ihren peripheren Abschnitten enthält die Zona fasciculata mittelgroße Vakuolen, im allgemeinen aber ist das Protoplasma wabig. Stellenweise ist die Zona reticularis nicht gut sichtbar. Dann sind die Zellen kleiner und homogener. An anderen Stellen wieder ist diese Zone breit, und zwar mitunter doppelt so breit wie die Glomerulosa. In diesen Abschnitten findet man reichlich Zelltrümmer und eine höchst unscharfe Abgrenzung gegenüber der gut chromierten Marksubstanz. Kurz, die Struktur ähnelt etwa den Bildern im Oestrus, keinesfalls gleicht sie den Bildern im Altersstadium. Man könnte gewissermaßen von einer Art Verjüngung sprechen.

Versuche mit Antexleo.

Antexleo ruft noch weitgehendere Veränderungen hervor. Zum Teil ist die Dreischichtung aufgehoben, sodaß das Bild der Schwangerschaftsnebenniere in Erscheinung tritt. Durchweg sieht man große, helle, teilweise mit Vakuolen durchsetzte Zellsäulen. Von einer Reticularis ist garnichts zu erkennen. Eine bindegewebige Kapsel trennt die Rinde von der gut chromierten Marksubstanz.

Messungen.

Planimetrisch gemessen stellt sich heraus, daß nach Praehormon die Rinde 1,60 mal, das Mark 1,23 mal größer ist als normal, daß nach Antexleo die Rinde 1,63 mal, das Mark 1,75 mal größer ist als normal, und daß die Rinde 1,02 mal, das Mark 1,38 mal größer ist als nach Praehormon.

2. Ovarien und Uteri der mit Praehormon und Antexleo behandelten Mäuse.

Bei infantilen Mäusen sieht man die typischen Veränderungen der Hypophysenvorderlappen-Reaktion I, II und III. Bei geschlechtsreifen Mäusen zeigen Ovarien und Uteri das Bild des Dioestrus. Bei Mäusen nach der Geschlechtsreife sind Ovarien und Uteri atrophisch. Offenbar haben die zugeführten Hypophysenvorderlappenhormone die atrophischen Ovarien nicht beeinflussen können, weshalb auch die Uteri keine Veränderungen aufweisen.

3. Zusammenfassung der Versuche.

1. Die Nebennieren der weißen Maus erfahren nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenhormon eine meßbare Größenzunahme.
2. An der Vergrößerung ist sowohl die Rinde als auch das Mark beteiligt.
3. Die histologische Untersuchung ergibt eine vermehrte Durchblutung, Vakuolisierung der Gewebe und einen Umbau der einzelnen Rindenschichten.
4. Nach Hormongaben zeigen sich die Veränderungen während verschiedener Altersstadien in verschiedenen Teilen der Rinde.
5. Außer Hypertrophie sind in der Marksubstanz histologisch und histochemisch keine Veränderungen nachweisbar.
6. Es besteht trotz gleicher Dosierung nach Einheiten ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Handelspräparaten Praehormon und Antexleo.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. med. E. K e h r e r für die freundliche Übernahme des Korreferates zu danken. Besonders sage ich Herrn Prof. Dr. med. H. O. N e u m a n n für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referates, sowie seine freundliche Anregung und Unterstützung bei den Experimenten und der Anfertigung der Arbeit meinen aufrichtigen und ergebensten Dank.

C) Literaturverzeichnis.

Anselmino, Herold und Hoffmann: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des kortikotropen Hormons bei verschiedenen Tierarten. Z. exper. Med. 94 (1934), S. 323.

„ Über eine adrenalotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens. Arch. f. Gyn. 158 (1934), S. 531.

„ Endokrinol. 35 (1935), S. 197.

„ Münch. med. Wschr. 1934, S. 457.

„ Das kortikotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Ztrbl. f. Anat. 61 (1934/35), S. 65.

„ Über das kortikotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Ztrbl. f. Gyn. 17 (1935), S. 1004.

Anselmino und Hoffmann: Das Fettstoffwechselhormon des Hyophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1931, S. 2380.

„ Arch. f. Gyn. 159 (1935), S. 84.

„ Z. exper. Med. 93 (1934), S. 657.

Archangelskij: Einfluß der totalen und partiellen Exstirpation der Hypophysis auf den tierischen Organismus. Ber. f. Gyn. 11 (1927), S. 102.

Armour und Elliot: zit. n. Meyer Virch. Arch. 210 (1912), S. 158.

Aschner: zit. n. Großer und Wehefritz Arch. f. Gyn. 158 (1934), S. 98.

Ascoli und Legnani: zit. n. Jores und Beck. Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.

Atwell: An experimental analysis of certain pituitary - adrenal - gonad relationships. Biol. Ber. 26 (1933), S. 285.

Barr: zit. n. Bauer Klin. Wschr. 40 (1933), S. 1553.

Bauer: Zum heutigen Stand des Nebennierenproblems. Dtsch. med. Wschr. 1933, S. 565.

„ Neuere Anschauungen über Funktionsstörungen der Hypophyse. Klin. Wschr. 40 (1933), S. 1553.

Bayer und Börner: zit. nach Richter Endokrinol. 15 (1935), S. 305.

Berblinger: Klimakterische Gesichtsbehaarung und endokrine Drüsen. Anat. Ber. 3 (1925), S. 174.

„ Zur Kenntnis der Cushing'schen Krankheit. Med. Klin. 27(1936), S. 923.

v. Bergmann: Korrelationen im Gebiete der inneren Sekretion. Med. Klin. 27 (1935), S. 869.

Bergstrand: Ctrlbl. f. Gyn. 28 (1935), S. 649.

Bernhard: Münch. med. Wschr. 1934, S. 733.

Biedl: Lehrbuch der inneren Sekretion. 1920.

Brauer: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf Nebennieren und Hypophyse beim Kaninchen. Z. f. mikr.-anat. Forschg. 16 (1929), S. 101.

Bünger: Über die Erzeugung einer Dauerbrunst und die Veränderungen am Genitalapparat der infantilen, kastrierten und geschlechtsreifen weißen Maus bei Dauerzufuhr von großen Dosen Follikulin. Inaug. Diss. Marburg, 1934.

Ciaccio: zit. n. Lopez Frankf. Z. f. Path. 46 (1934), S. 350.
Collip, Anderson und Thompson: Das adrenotropische Hormon des vorderen Lappens der Hypophyse. Dtsch. med. Wschr. 1933, S. 1807.
„ The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. Endokrinol. 13 (1933), S. 399.
Corey und Britton: Der Brunstzyklus und die Nebennieren. Ber. f. Gyn. 25 (1934), S. 468.
Cushing: zit. n. Bauer Klin. Wschr. 1933, S. 1553.
„ zit. n. Großer und Wehefritz Arch. f. Gyn. 158 (1934), S. 98.
Danno: zit. n. Winter Z. f. Geb. 109 (1934), S. 273.
Emery: Einige chronische Wirkungen der Hypophysenvorderlappen — Sexualhormone auf Körpergewicht, Ovar, Uterus, Hypophyse und Nebenniere. Ber. f. Gyn. 25 (1934), S. 25.
Emery und Atwell: Experimental Hypertrophy of the Adrenal Glands. Endokrinol. 14 (1934), S. 51.
„ Endokrinol. 15 (1935), S. 196.
Evans: Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über die Funktion des Hypophysenvorderlappens. Ber. f. Gyn. 25 (1934), S. 753.
Evans, Meyer und Simpson: The Growth and Gonad-Stimulating Hormones of the Anterior Hypophysis. Endokrinol. 13 (1933), S. 394.
Exner: zit. n. E. Kehrer Endokrinologie für den Frauenarzt. 1937.
Falta und Kraus: zit. n. Jores und Beck. Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.
Felding: Experimenteller Beitrag zur Frage über die Lebensnotwendigkeit der Hypophyse. Anat. Ber. 21 (1930), S. 501.
Felding: Über die sogenannte Lebenswichtigkeit der Hypophyse. Ber. f. Gyn. 21 (1932), S. 466.
Fischler: zit. n. Jores und Beck Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.
Friedl: Über die durch Hormonzufuhr erzielte Verhinderung von Kastrationsveränderungen der Hypophyse und Nebenniere bei der weißen Ratte und beim Kaninchen. Ber. f. Gyn. 25 (1934), S. 103.
Graeser: zit. n. Trendelenburg Die Hormone. 1929.
Gray und Loeb: zit. n. Schmeckebier Endokrinol. 15 (1935), S. 366.
Großer und Wehefritz: Über Veränderungen der innersekretorischen Drüsen nach operativer Entfernung der Hypophyse bei der weißen Ratte. Arch. f. Gyn. 158 (1934), S. 98.
Gruber: Über die Topographie hypoplastischer Nebennieren und über die Lageverschiebung der Eingeweide bei angeborenem Nabelschnurbruch. Beitr. z. path. Anat. 84 (1930), S. 335.
Guyesse: zit. n. Lopez Frankf. Z. f. Path. 46 (1934), S. 350.
Hochenegg: zit. n. E. Kehrer Endokrinologie für den Frauenarzt. 1937.
Hoffstätter: zit. n. Jores und Beck Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.
Holmquist: Münch. med. Wschr. 1934, S. 921.
„ Die Einwirkung von Intermedin und thyreotroper Substanz des Hypophysenvorderlappens auf den Gehalt an Adrenalin und Ascorbinsäure in den Nebennieren. Klin. Wschr. 1934, S. 665.
Houssay und Sammartino: zit. n. Anselmino, Hoffmann und Herold Ztrbl. f. path. Anat. 61 (1934/35), S. 65.
Ikeda: Supplementary Investigation of the Function of Hypophysis. Effects of the Complete Destruction of Hypophysis upon the General Condition of the Rabbit. Endokrinol. 11 (1932), S. 349.
„ Ergänzende Untersuchungen über die Hypophysenfunktion. I. Teil. Ber. f. Gyn. 23 (1933), S. 519.
„ Supplementary Investigation of the Function of Hypophysis. Pt. II. Ber. f. Gyn. 23 (1933), S. 519.

Inohara: Einfluß des Schwangerenharns auf die Nebenniere. Endokrinol. 13 (1933), S. 208 und Endokrinol. 15 (1935), S. 367.
Jamin: Die hypophysäre Plethora (Cushing'sche Krankheit: pituitary basophilism.). Ztrbl. f. Gyn. 17 (1934), S. 1004.
Jedlicka: Endokrines System bei Anencephalen. Anat. Ber. 17 (1929/30), S. 347.
Jores: Das interrenotrope Hormon der Hypophyse. Klin. Wschr. 1933, S. 1989.
Jores: Einige prinzipielle Bemerkungen zur Hypophysenhormonforschung. Klin. Wschr. 1934, S. 1369.
„ Endokrinol. 15 (1935), S. 196.
Jores und Beck: Melanophorenhormon und Nebennieren. Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.
Jores und Glogner: Untersuchungen über Gehalt und Bildungsstätte des Melanophorenhormons. Biol. Ber. 29 (1934), S. 351.
v. Kahlden: Über Addison'sche Krankheit und über die Funktion der Nebennieren. Ztrbl. f. allg. Path. 7 (1896), S. 464.
Kalk: Zur Frage der Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. Dtsch. med. Wschr. 1931, S. 893.
Kehrer, E.: Endokrinologie für den Frauenarzt in ihrer Beziehung zur Ovarialfunktion und insbesondere zur Amenorrhoe. 1937.
Kern: zit. n. Meyer Virch. Arch. 210 (1912), S. 158.
Kohn: Anencephalie und Nebenniere. Anat. Ber. 3 (1925), S. 380.
Kolmer: zit. n. Lopez Frankf. Z. f. Path. 46 (1934), S. 350.
Koyama: zit. n. Großer und Wehefritz Arch. f. Gyn. 158 (1934), S. 98.
Kratsch: Nebennierenbefunde bei Anencephalie Anat. Ber. 14 (1928/29), Seite 391.
Kraus: Zur Pathologie des Morbus Addisoni. Beitr. z. path. Anat. 78 (1927), Seite 283.
Kraus: Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. Anat. Ber. 11 (1928), S. 449.
Kraus: Über die Bedeutung der basophilen Zellen des Hirnanhangs auf Grund morphologischer Studien. Anat. Ber. 17 (1929/30), S. 311.
Kraus u. Kuratko: Bemerkenswerter Hypophysenbefund in einem Fall von angeborener Wassersucht. Ber. f. Gyn. 22 (1932), S. 763.
Kraus und Traube: Virch. Arch. 268 (1928), S. 315.
Krieser und Partos: Über eine neue Operationsmethode an der Hypophyse des Kaninchens. Z. exper. Med. 95 (1935), S. 341.
Kukita: Über die Zona reticularis der Nebenniere der Maus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Funktion. Anat. Ber. 21 (1931), S. 465.
Landau: zit. n. Kohn Anat. Ber. 3 (1925), S. 380.
Laquer: Hormone und innere Sekretion. 1934.
Lautenschläger: Die adenotropen Hormone der Hypophyse. Endokrinol. 15 (1935), S. 189.
Leiby: Combined Effect of Antuitrin „S" and Theelin on Weights of Pituitary, Adrenals and Thyroid in the Normal Rat. Endokrinol. 13 (1933), S. 401.
Leschke: Die Wechselwirkungen der Blutdrüsen. 1933.
Loeser: Beziehungen zwischen der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens und den Nebennieren. Dtsch. med. Wschr. 45 (1933), S. 1716.
„ Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. Die Wirkung der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens auf die Nebennieren. Endokrinol. 15 (1935), S. 192.

Lopez: Histologische Studie über die Wirkung des Prolan A (Follikelreifungshormon) auf die Nebennieren jugendlicher und geschlechtsreifer weißer Mäuse. Frankf. Z. f. Path. 46 (1934), S. 350.

Lucarelli: Die Wirkung des Sexualhormons der Hypophyse auf einige endokrine Drüsen (Pankreas, Nebennieren, Hypophyse, Schilddrüse) nach Unterbindung der Samenleiter. III. Mitteilung. Ber. f. Gyn. 24 (1933), S. 776.

Lucke: Nebenniere und Wachstum. Biol. Ber. 32 (1935), S. 56.

Lucke, Heydemann und Hahndel: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons des Hypophysenvorderlappens.
II. Mitteilung: Hypophysenvorderlappen, Nebenniereninsuffizienz und Kohlehydratstoffwechsel. Endokrinol. 35 (1935), S. 198.

Lück: zit. n. Winter Z. f. Gyn. 109 (1934), S. 273.

Macchiarulo: Nebennieren und Hypophyse bei fetalen Mißbildungen. Ber. f. Gyn. 23 (1933), S. 190.

Martin: Die Wirkung der totalen Nebennierenentfernung auf den Brunstcyklus der weißen Ratte, nebst Bemerkungen über die Beziehung Nebenniere — Hypophyse. Ber. f. Gyn. 23 (1933), S. 348.

Meyer: Virch. Arch. 210 (1912), S. 158.

Migliavacca: Das wasserlösliche Hormon der Nebennierenrinde in Beziehung zu der weiblichen Geschlechtsfunktion. Ber. f. Gyn. 25 (1934), Seite 105.

Migliavacca: Die Anwesenheit eines dem Prolan B ähnlichen Hormons in der Nebennierenrinde. Ztrbl. f. Gyn. 17 (1935), S. 1000.

Mizuno: Ztrbl. f. Gyn. 47 (1935), S. 2815.

Moehlig: The Pituitary Gland and the Suprarenal Cortex. Endokrinol. 7 (1933), S. 144.

Neumann, H. O.: Virilismus, ovarielle Funktionsstörung und Hypophysenvorderlappenhormonausscheidung. Münch. med. Wschr. 1934, S. 1628.

„ Nebennierenrinden-Blastome und Interrenalismus. Endokrinol. 15 (1935), S. 41.

„ Klinische und pathologisch-anatomische Studien zum Nebennierenrindenproblem. Arch. f. Gyn. 162 (1936), S. 289.

Nishimura: Über die Beziehungen der Nebenniere, besonders der Nebennierenrinde und den verschiedenen Organen. Anat. Ber. 21 (1930), Seite 505.

Nürnberger: Veränderungen an den Nebennieren infantiler weiblicher weißer Mäuse nach Injektion von Gravidenurin. Z. f. mikr. anat. Forschg. 28 (1932), S. 589.

Oehme, Paal und Kleine: Reid-Hunt-Reaktion, Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen. Ber. f. Gyn. 24 (1933), S. 190.

Onishi: Über die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei mit Hypophysenvorderlappen und Hypophysenhinterlappen gefütterten Ratten. Ber. f. Gyn. 23 (1932), S. 285.

Ott und Scott: zit. n. Richter Endokrinol. 15 (1935), S. 305.

Parkes, Weber, Galant: zit. n. Leschke Die Wechselwirkungen der Blutdrüsen. 1933.

Pencharz: zit. n. Anselmino, Herold u. Hoffmann Z. exper. Med. 94 (1934) Seite 323.

Putnam und Mitarbeiter Benedict, Tracy und Teel: zit. n. E. Kehrer Endokrinologie für den Frauenarzt. 1937.

Richter: Über den Einfluß der endokrinen Drüsensekrete auf die Adrenalinbildung und den Adrenalingehalt der Nebennieren. Endokrinol. 15 (1935), S. 305.
Rusconi: Folgen der Hypophysenexstirpation. Ztrbl. f. Gyn. 47 (1934), Seite 2811.
Saito: Experimentelle Untersuchungen über die Exstirpation der Hypophysis bei Kaninchen und deren Folgeerscheinungen. Endokrinol. 15 (1935), S. 171.
Schenk: Experimentelle Beeinflussung der Nebennierenrinde des Meerschweinchens durch Hypophysenvorderlappenhormone. Arch f. Gyn. 155 (1934), S. 36.
Schmeckebier: Normal and Experimentally Modified Activity of Adrenal Gland in Guinea Pig. Endokrinol. 15 (1935), S. 366.
Selye: zit. n. Anselmino, Herold und Hoffmann Z. exper. Med. 94 (1934), S. 323.
Smith, P. E.: Die künstliche Fütterung der hypophysektomierten Ratte mit frischer Hypophysenvorderlappensubstanz. Ber. f. Gyn. 13 (1928), Seite 388.
„ Ablation and Transplantation of the Hypophysis in the Rat. Anat. Ber. 11 (1929), S. 94.
„ Hypophysektomie und die Ersatztherapie bei der Ratte. Ber. f. Gyn. 18 (1930), S. 396.
„ Hypophysectomy and a remplacement therapy in the rat. Anat. Ber. 21 (1930), S. 499.
„ Die Sekretionsfähigkeit des Hypophysenvorderlappens auf Grund der Wirkung von partieller Hypophysektomie bei Ratten. Ber. f. Gyn. 23 (1933), S. 165.
Smith, P. E., and Smith, I. P.: The function of the lobes of the hypophysis as indicated by remplacement therapy with different portions of the ox-gland. Anat. Ber. 28 (1934), S. 386.
Smith, Ph. u. Mc. Dowell: zit. n. Bauer Klin. Wschr. 1933, S. 1553.
Swingle und Pfiffner: zit. n. E. Kehrer Endokrinologie für den Frauenarzt. 1937.
Thomas: Die Nebenniere. Dtsch. med. Wschr. 1923, S. 1404.
Thompson und Troppoli: zit. n. Bauer Klin. Wschr. 1933, S. 1553.
Tokumitsu: zit. n. Richter Endokrinol. 15 (1935), S. 305.
Trendelenburg: Die Hormone. 1929.
Veit: Nebennieren bei Großhirndefekten. Dtsch. med. Wschr. 1912, S. 629.
Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie. 1936.
Vincent und Thompson: zit. n. Jores und Beck Z. exper. Med. 94 (1934), S. 293.
Walsh, Cuyler and Mc. Cullagh: The physiologic maintenance of the male sex glands. The effects of androtin on hypophysectomized rats. Endokrinol. 15 (1935), S. 373.
White: The effect on ovulation and pregnancy of blocking the pituitary circulation in the rabbit. Endokrinol. 12 (1933), S. 387.
Widenhorn: Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie der Nebennieren. Ztrbl. f. Gyn. 17 (1935), S. 1000.
Winter: Nebennierenrinde und weiblicher Genitalapparat. Z. f. Geb. 109 (1934), S. 273.
„ Nebennierenrinde und weiblicher Genitalapparat. Endokrinol. 15 (1935), S. 270.
Zander: zit. n. Kohn Anat. Ber. 3 (1925), S. 380.

Lebenslauf.

Am 22. Juni 1911 wurde ich, Max Weber, als 4. Kind des Bäckermeisters Eduard Weber und seiner Ehefrau Emma, geb. Peuckmann, in Niederschelden (Sieg) geboren. Nach 4jährigem Volksschulbesuch trat ich Ostern 1921 in die Realschule zu Siegen ein, wo ich Ostern 1928 das Einjährige bestand. Ostern 1931 legte ich an der Oberrealschule zu Weidenau die Reifeprüfung ab.

Im anschließenden Sommersemester studierte ich in Bonn, ging dann nach Marburg, wo ich Ende des Sommersemesters 1933 das Physikum bestand. Im 7. Semester bezog ich die Universität Freiburg i. Br. und kehrte darauf wieder nach Marburg zurück. Dort beendete ich mein Studium am 19. Dezember 1936 mit dem medizinischen Staatsexamen. Seit 28. Dezember bin ich im pharmakologischen Institut der Universität Marburg als Medizinalpraktikant tätig.

Meine akademischen Lehrer waren

in Bonn:

Fitting, Konen, Reichensperger, Sobotta, Stöhr.

in Marburg:

Alverdes, Baumann, Baur, Becher, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Jakobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé.

in Freiburg:

Aschoff, Bickenbach, Jenke, Mobitz, Rehn.